Münster 1935 No 109 Med DiSS

Aus dem hygienischen Institut d. Universität Münster i. W.
Direktor: Professor Dr. K. W. Jötten.

Experimentelle Untersuchungen über einen bisher unbekannten von Heymann und Kyriasides zuerst beschriebenen Erreger einer haemorrhagischen Septicaemie.

❖

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

Anton Happe
aus Brakel i. Nethegau.

1935

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert, Quakenbrück.

Dekan: Professor Dr. K l i n g e.

Referent: Professor Dr. K. W. J ö t t e n.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Dem Andenken meines verstorbenen Vaters!

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber die Begriffsbestimmung der haemorrhagischen Septicaemie sowohl wie über die Zugehörigkeit der einzelnen Bakterien zu dieser Gruppe herrscht in der Literatur eine große Uneinigkeit, die zu finden ist, seitdem zwei Bezeichnungen in der Literatur eingeführt wurden. Coze und Feltz begannen 1862 die Erforschung der in der Septicaemia haemorrhagica gesammelten Krankheiten, indem sie mit einem fauligen organischen Stoff bei Kaninchen eine perakute Erkrankung hervorriefen und die Erscheinungen dieser Krankheit durch Impfung auf andere Tiere übertrugen.

Die Beobachtungen Bollingers 1878 über eine epidemische Infektionskrankheit, die unter dem Wildbestand in der Nähe Münchens ausgebrochen war, sowie die Versuche von Kitt gaben Hueppe Anlaß, 1886 die bisher beschriebenen Seuchen des Rindviehes und des Edelwildes genau zu erforschen und zu einer Gruppe zusammenzufassen. Die Versuche dehnten sich auf vier verschiedene Erreger einer Seuche aus. Er fand, daß bei allen Erkrankungen gleichmäßige Organveränderungen vorhanden waren, und die Erreger sich gleichmäßig verhielten in Kultur, Gewebssäften und Blut. Diese Befunde schienen ihm eine Gruppenzusammenfassung hinreichend zu begründen. Hueppe war der Meinung, daß es sich in jedem einzelnen Falle um eine Variation einer bestimmten Infektionskrankheit handeln müsse, und die Erreger Abarten eines bestimmten Typus seien. Diese Infektionskrankheit nannte er haemorrhagische Septicaemie, einen Begriff, der nur auf pathologisch-anatomische Veränderungen hinzeigte, wobei er, je nachdem auf welchem Wege die Seuche auftrat, eine intestinale, pektorale und cutane Form unterschied. Dieser Begriff erfuhr in der späteren Zeit gewaltige Ausweitungen, da zahlreiche Arbeiten erschienen über Krankheitserreger, die den von Hueppe beschriebenen ovoiden Formen sehr ähnlich waren, und die Beobachtung hinzu kam, daß neben der akuten auch die chronische Form der Entzündung bei den betreffenden Tierarten auftrat, und es unzweckmäßig erschien, verschieden verlaufende Erkrankungen auf der gleichen aetiologischen Basis in der Nomenklatur zu trennen.

Während Hueppe die Einteilung der bis dahin bekannt gewordenen haemorrhagische Septicaemie erzeugenden Bakterien nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten der von ihnen hervorgerufenen Krankheitsbilder vornahm, legte Lignières seiner Einteilung die morphologische und kulturelle Charakteristik der Krankheitserreger zu-

grunde. Diese Gruppe erhielt von ihm zu Ehren Pasteurs den Namen „Pasteurella-Gruppe“ und „Pasteurellosen“ für die Krankheitsbilder, und er charakterisierte die Erreger folgendermaßen:

„Unbewegliche, sehr polymorphe und involutionsfähige Koccobazillen, welche Gelatine nicht verflüssigen, Milch nicht zur Gerinnung bringen und ihre Reaktion nicht verändern, keine sichtbaren Kulturen auf der natürlich sauren Kartoffel geben, keine Indolbildung zeigen, keine Sporen und keine Kapseln besitzen.“

Hueppes Bezeichnung sowohl wie die von Lignières bürgerte sich schnell in die deutsche, bzw. französische, italienische und englische Literatur ein. Da beide Autoren die von ihnen aufgestellten Gruppen für identisch hielten, mußte die völlige Verwirrung in der Literatur die logische Folge sein. Dies war umso mehr der Fall, je abweichender die Berichte einzelner Forscher über morphologische, kulturelle und pathogene Charaktereigenschaften waren. Die außerordentlich stark auseinander gehenden Forschungsergebnisse werden auf die mehr oder weniger exakte Untersuchungsmethode zurückzuführen sein, wie z. B. Plassaj darlegt, daß in Bezug auf die Beweglichkeit oder Unbeweglichkeit mehr das Ergebnis einer präzisen Geißelfärbung als mikroskopische Beobachtung über Ortsbewegung zu werten ist.

Sodann hat sich Hutyra sehr mit den Erregern einer haemorrhagischen Septicaemie befaßt. Er wendet sich sowohl gegen die von Hueppe wie die von Lignières geprägte Gruppenbezeichnung, indem er den Begriff „Pasteurella“ als ungerechtfertigt zurückweist und Hueppe gegenüber einwendet, daß Septicaemie einmal auch durch filtrierbare Erreger verursacht werden könnte und zum andern durch diese polgefärbten, ovoiden Bakterien lokale und chronische Krankheitsprozesse bedingt seien, die mit einer Septicaemie nichts gemein haben. Demgegenüber tritt er für die Bezeichnung: „Bacillus bipolaris-septicus“ ein, wobei die besondere Tierart dem 2. Beiwort vorangesetzt würde, was allerdings eine klare Uebersicht ermöglichen könnte. Nach seiner Meinung stellt die Gruppe des „Bacillus bipolaris-septicus“ eine scharf umrissene, genau festgelegte Gruppe dar, der die einzelnen verschiedenen Erreger als Typen oder Rassen angehören. Die bei der Einordnung eines Bacillus in diese Gruppe unbedingt zu verlangenden morphologischen Eigenschaften — beispielsweise weder Indol- noch Gasbildung — helfen über die großen Schwierigkeiten keineswegs hinweg, die auf dem Gebiete der haemorrhagischen Septicaemie bzw. Pasteurella noch bestehen. So hat Busson verschiedene Kardinalsymptome Hutyras nicht bestätigt gefunden. Busson, der 21 Stämme systematisch untersuchte und ihr absolut verschiedenes Verhalten gegenüber der Zuckervergärung, Indol- und Gasbildung fest-

stellte, neigt zu der Ansicht, daß ein großer Teil der in der Gruppe der haemorrhagischen Septicaemie zusammengefaßten Erreger in die Typhus-, Paratyphus- oder Coligruppe einzuordnen ist, wie es bereits mit Erregern einiger Schweine- und Rinderseuchen geschehen konnte. Ueber einen von ihm selbst gezüchteten Stamm äußert er sich dahin, daß er der Coli-Gruppe ebenso nahe stünde wie der haemorrhagischen Septicaemie.

Von jeher spielte die Frage nach der Beweglichkeit eine große Rolle, und die Klärung wurde mit allen Mitteln betrieben. Schon Voges erkannte in seinen Untersuchungen, daß neben der Unbeweglichkeit auch Beweglichkeit bei den Septicaemieerregern festzustellen sei. Obwohl er immer für den Fortbestand und die Zusammengehörigkeit der von Hueppe aufgestellten Gruppe eintrat, konnte er nicht umhin, die beweglichen und unbeweglichen in 2 Untergruppen zu trennen.

Die Beiträge Plassajs und Přibrams zur Systematik der Mikroorganismen stützen sich auf die Tatsache der verschiedenen Fähigkeit, Geißeln zu bilden, der Beweglichkeit, Gasbildung aus Zucker, Indolbildung und Milchkoagulation. Sie fanden eine kontinuierliche Reihe von geißellosen, unbeweglichen und fermentativ indifferenten bis zu teilweise polytrichen Stämmen mit Gasbildung, Milchgerinnung und Indolbildung, sowie zahlreichen Uebergangsformen. Sie konnten 3 Typen unterscheiden:

Typ a) fermentativ völlig indifferent, ohne Geißeln und unbeweglich.

Typ b) Diese Kulturen zeichnen sich aus durch die Fähigkeit, Milch zur Gerinnung zu bringen, Gas und Indol zu bilden, während die Beweglichkeit variiert (Typus: Coli-similis).

Typ c) würde den Uebergang von a nach b darstellen. Keine Milchgerinnung und verschieden in der Geißelbildung (Typus: Paratyphi-similis).

Er nennt die Hauptgruppe, der diese 3 Gruppen unterzuordnen sind, „Bakteria multoseptica“, die mit den Gruppen der Bakteria parapestis, pseudopestis und pestis zur Ordnung der Bakteria haemorrhagica s. bipolaria vereinigt ist. Die von beiden Forschern angegebene Zugehörigkeit bzw. Verwandtschaft des Bacillus pestis, Bac. pseudotuberkulosis rodentium, Bac. influenca und anderer zu den oben genannten Typen a bis c wird von Hutyra nicht anerkannt.

Aus allem ist leicht zu ersehen, daß unter derartigen Umständen eine Forschung recht unerquicklich sein muß, so sehr auch eine baldige Klärung aller strittigen Fragen wünschenswert wäre. Nach Ansicht Hutyras wird die Benennung Hueppes: „haemorrhagische Septicaemie“ einer weiterschreitenden Forschung immer hindernd im Wege stehen.

Tabelle I.

Untersucht:	Bac. bipolaris septicus	Bac. der malig. Meerschweinchen-Phlegmasie:
Morphologie	kokkenförmig oder oval, häufig paarweise aneinanderliegend Polfärbung Kapselbildung unbeweglich geißellos keine Sporen gram-negativ	oval oder mehr stäbchenförmig, pallisadenartig aneinanderliegend, bes. auf Loeffler Ser., Polfärbung, metachromatische Körperchen. Kapselbildung unbeweglich geißellos keine Sporen gram-negativ
Wachstumstemper.	13—42,5 °	22—38 °
Optim. P_H	7,8	7,8
Gelatine	kleine, weiße, durchscheinende, später dem Nährboden fest anhaftende Kolonien nicht verflüssigend	tautropfenähnliche, runde Kol., fein gekörnt, später mit einer zentralen, knopfartigen Erhebung und mit Streifung in der Peripherie nicht verflüssigend
Agar	wie auf Gelatine	etwa wie auf Gelatine
Fleischbrühe	gleichm. Trübung, dann Klärung und schleimiger Bodensatz, keine Häutchenbildung	gleichmäßige Trübung mit Häutchen ohne Bodensatz
Kartoffel, natürlich sauer	kein Wachstum	Wachstum
Endo	keine Aenderung d. Farbtons	rote Kolonien
Drigalski	desgl.	desgl.
Indol	+	Bouillon —, Peptonwasser +
Milch	gerinnt nicht	gerinnt
Dextrose	Säuerung	Säuerung
Lävulose	Säuerung	Säuerung
Saccharose	Säuerung	Säuerung
Mannit	Säuerung	Säuerung

Fortsetzung der Tabelle I.

Untersucht:	Bac. bipolaris septicus	Bac. der malig. Meerschweinchen-Phlegmasie:
Lactose	keine Säuerung	Säuerung
Glyzerin	keine Säuerung	Säuerung
Kaninchen	hämorrhagische Septic.	nicht pathogen
Meerschweinchen	hämorrhagische Septic.	nicht hämorrhagisch, sondern zu sulz. hautödem, Peritonitis und Absc. führende Septicaemie
Maus	hämorrhagische Septic.	n. häm., sond. unt. mäß. Oedem-Entwickl., Peritonitis und Bildung von eitrigen Belägen auf d. Abdominalorg., schnell tödl. verlaufende Septicaemie.

In diesem Zusammenhang sei mir erlaubt, auf eine bisher unveröffentlichte Arbeit von Professor K. W. Jötten über „Pseudotuberkulose bei Meerschweinchen“ hinzuweisen, die mir Herr Professor Jötten in liebenswürdiger Weise zur Mitveröffentlichung überreicht hat. Die Versuche wurden durchgeführt von Geheimrat Uhlenhuth und Prof. Jötten, im Anschluß an eine Meerschweinchenseuche.

„Besonderes Interesse hat diese Seuche einmal dadurch, daß sie innerhalb weniger Wochen den größten Teil der Vorrats- und Versuchstiere zugrunde richtete, dann aber auch unter Krankheitserscheinungen einherging, die denen der Meerschweinchentuberkulose sehr ähnlich waren und infolgedessen eine Diagnosestellung vor allem im Beginn der Seuche sehr erschwerten.

Der größte Teil der zur Sektion gekommenen Tiere hatte bis kurz vor dem Tode Anzeichen einer Erkrankung nicht erkennen lassen. Nach Eröffnung des Peritoneums war fast immer ein mehr oder weniger rötlich-gelbes Exsudat festzustellen, ebenso in den Pleurahöhlen und dem Herzbeutel. Das große Netz war nicht aufgerollt, geschrumpft und häufiger von kleineren bis erbsengroßen gelblich-weißen Knötchen durchsetzt. Leber und Milz, fast durchweg vergrößert und stark hyperaemiert, zeigten auf der Ober- und Schnittfläche viele grau-weiße, leicht aus dem Gewebe herauszuhebende Knoten, die manchmal hart und körnig, hin und wieder aber auch verkäst waren. In den häufig ver-

größerten, stark injizierten und von Blutungen durchsetzten Nieren fanden sich nur selten vereinzelte Knötchen. Der Darm sah fast immer sehr ödematös aus, die Follikel, vor allem in den unteren Darmabschnitten vergrößert und geschwollen, ragten über die Schleimhaut hervor. Die häufig bis erbsengroß angeschwollenen mesenterialen Lymphdrüsen fühlten sich in vielen Fällen körnig an und zeigten gelegentlich auch käsigen Zerfall. Ebensolche Knötchen fanden sich auch in den Lungen, die neben starker Hyperaemie und Oedembildung öfters nur leichte pneumonische Infiltrationen aufwiesen. Die peribronchialen und substernalen Lymphdrüsen zeigten vielfach die gleichen Veränderungen wie die des Mesenteriums. Bemerkenswert war ferner die Bildung von Knötchen im Knochenmark der Rippen und des Brustbeins, die hin und wieder bis zur Haselnußgröße über die Knochenwand hervorragten.

Im großen und ganzen also ein Sektionsbefund, der der Meerschweinchentuberkulose sehr ähnlich und zunächst nur durch das völlige Fehlen der Tuberkelbazillen hiervon abzutrennen war. Dieses Bild konnte bei der Mehrzahl der Tiere mehr oder weniger ausgeprägt angetroffen werden, gelegentlich war bloß eine starke Durchblutung aller Organe mit geringer Knötchenbildung in Leber und Milz wahrzunehmen, manchmal außer geringen pneumonischen Erscheinungen makroskopisch überhaupt keine anderen pathologischen Veränderungen.

Derartige Krankheitsbilder sind schon häufiger bei Meerschweinchen beobachtet und als Pseudotuberkulose angesprochen worden. Als Erreger kamen neben Kokken typhus-, paratyphus- und diphtherieähnlichen Stäbchen auch Strahlen-, Sproß- und Schimmelpilze in Frage (s. K r u s e, Einführung in die Bakteriologie 1920 V. W. V.), am meisten aber wohl der von P f e i f f e r eingehend studierte Bac. pseudotuberkulosis rodentium.

Bei einigen unserer Meerschweinchen konnten sowohl im Herzblut wie in den Organen kleine kokkenähnliche Stäbchen festgestellt werden, die meist zu zweien hintereinander angeordnet dalagen und auf den ersten Blick lanzettförmigen Diplococcen ähnelten, manchmal aber auch kürzere Stäbchen, die mit verdünntem Karbolfuchsin oder Methylenblau gefärbt eine Polfärbung vortäuschten. Der Nachweis dieser Keime gelang aber nur selten und fast immer nur in geringerer Anzahl.

Entsprechend diesem spärlichen Bazillenbefund in den Ausstrichen konnten auch nur aus 9 von 25 in der Zeit vom 26. 5. bis 6. 6. 1919 der Seuche erlegenen Meerschweinchen die fraglichen Stäbchen gezüchtet werden.

Es handelte sich fast durchweg um Keime, die auf gew. oder Ascitesagarplatten spärlich feine, rundliche, durchsichtige, wassertropfenartige Kolonien bildeten und in der Bouillon eine leichte Trübung mit

ziemlich reichlichem, flockigem Niederschlag hervorriefen. Die Plattenkolonien bestanden aus kurzen, wie Kokken aussehende Diplostäbchen, die manchmal zu Fäden auswuchsen, mithin also pleomorph waren. In der Bouillonkultur herrschten Stäbchenformen vor, die häufiger kürzere oder längere Ketten bildeten.

Diese pleomorphen Bakterien waren unbeweglich, ohne Geißeln und nach Gram nicht färbbar. In Traubenzucker- und Milchzuckerbouillon bildeten sie kein Gas, sondern riefen nur eine geringe Trübung mit Bodensatzbildung hervor, ließen Milch und Neutralrotagar unverändert und färbten Lakmusmolke blau.

Dieselben typischen Diplostäbchen ließen sich auch im Blut und den Organen von Meerschweinchen — zu diesen Uebertragungsversuchen wurden nur sicher gesunde, längere Zeit beobachtete Zuchtmeerschweinchen verwandt — nachweisen, die mit Organverreibungen typisch erkrankter Tiere s. c. oder i. p. gespritzt und 8 bis 14 Tage p. inj. eingegangen waren.

Weitere Passagen lieferten immer dieselben, meist noch gesteigerten, überaus typischen klassischen Sektionsbefunde; mit Leichtigkeit konnten immer wieder aus den Organen dieselben Diplostäbchen herausgezüchtet werden. Denselben positiven Ausfall hatten s. c. Impfungen mit dem Urin der Seuche erlegener Meerschweinchen. Die gespritzten Tiere erlagen in der gleichen Zeit der Infektion und boten denselben Sektions- und Bakterienbefund wie die mit Organbrei gespritzten Tiere.

Uebertragungsversuche mit steril gewonnenen Organfiltraten verliefen dagegen immer negativ, sodaß bei dieser Meerschweinchenseuche mit Sicherheit ein filtrierbares Virus als ätiologisches Moment auszuschalten war.

Es fragte sich nur, ob die gefundenen Diplostäbchen als die Erreger anzusehen waren. Dieses ließen sehr bald Infektionsversuche erkennen, die an Meerschweinchen auf s. c. oder i. p. Wege mit einer Oese Reinkultur vorgenommen wurden. Die Tiere gingen 8 bis 14 Tage p. inj. ein und zeigten auch in weiteren Passagen immer wieder den typischen Sektionsbefund mit Diplostäbchen in Blut und Organen; dasselbe Ergebnis hatten auch Hornhautimpfungen oder Verfütterungen per os.

Auch bei Mäusen ließ sich mit diesen Diplostäbchen das gleiche Krankheitsbild mit s. c. Injektionen und bei Kaninchen auf s. c. und i. p. Wege und durch Impfungen in die vordere Augenkammer erzielen. Die Tiere erlagen innerhalb kurzer Zeit der Infektion und zeigten dieselben Veränderungen und Bazillenfunde wie die Meerschweinchen.

Daß es sich bei allen diesen aus den verschiedensten der Seuche erlegenen Meerschweinchen gezüchteten Diplostäbchen um ein und denselben Keim handelte, zeigten Agglutinationsversuche mit Immunseren, die durch mehrmalige i. v. Injektionen abgetöteter Diplostäbchen

gewonnen waren; fast alle Stämme wurden in gleicher Weise bis zum Endtiter agglutiniert. Ebenso verhielten sich 4 Kulturen ebensolcher Diplostäbchen, die unabhängig von unseren Versuchen zur gleichen Zeit aus 2 anderen Laboratorien des Reichsgesundheitsamtes von Manteufel und Hesse aus Meerschweinchen isoliert waren. Kulturell und morphologisch verhielten sie sich genau wie die unsrigen, und ebenso gelang es auch mit diesen Stämmen, auf experimentellen Wegen dasselbe Krankheitsbild zu erzeugen.

Wenig eindeutige Resultate lieferten Immunisierungsversuche bei Meerschweinchen und Kaninchen; 2—4malige s. c. oder i. v. Injektionen abgetöteter Bazillen konnten nur einen Teil der Tiere gegen eine spätere Infektion mit einer Oese vollvirulenter Kultur schützen, während der andere Teil sehr bald (1—3 Tagen) p. inj. unter anaphylaxieartigen oder toxischen Erscheinungen ohne die typischen Organveränderungen der Infektion erlag.

Dieselben pathologisch-anatomischen, bakteriellen und serologischen Befunde sind schon des häufigeren von den verschiedensten Autoren beschrieben worden, so z. B. in jüngster Zeit wieder von Saisawa (Ztschr. f. Hyg. u. Infkrkht. Bd. 73). Ferner hat er noch die von R. Pfeiffer, Abel, Lorey und Albrecht aus solchen Krankheitsfällen isolierten Stämme mit einem selbstgezüchteten verglichen und ist dabei zu dem Resultat gekommen, daß alle 5 mehr oder weniger identisch und als Pseudotuberkulosebazillen anzusprechen sind, für die R. Pfeiffer die Bezeichnung „Bacillus pseudotuberkulosis rodentium“ vorgeschlagen hat.

Zu vergleichenden Untersuchungen konnten wir die oben erwähnten Stämme leider nicht bekommen, dagegen wurde uns vom Král-Museum (Wien) der Pfeiffersche Originalbazillus zur Verfügung gestellt und ein solcher von Kruse, der viele Meerschweinchen des Leipziger hygienischen Institutes unter denselben Erscheinungen innerhalb kurzer Zeit dahingerafft hatte.

Morphologisch, kulturell und agglutinatorisch verhielten sie sich genau wie unsere Stämme und führten in Infektionsversuchen bei Tieren zu ebendenselben typischen Befunden, sodaß alle untersuchten Keime als identisch und als die von Pfeiffer beschriebenen Pseudotuberkulosebazillen rodentium anzusprechen sind.

Eine schnelle, einwandfreie Differentialdiagnose gegenüber echter Tuberkulose bei Meerschweinchen ist manchmal sehr schwer oder fast unmöglich. Erst der Nachweis der kurzen Diplostäbchen und ihre Isolierung aus den Organen oder dem Blut dürfte die Diagnose sichern, die dann besonders noch durch positive Agglutinationsbefunde mit einem Immunserum des Pseudotuberkulose-Bazillus erhärtet wird.

Aber nicht allein für die Differentialdiagnose gegenüber der Tuberkulose ist ein möglichst baldiges Erkennen dieser Keime von Wichtigkeit, sondern auch zur Verhütung der Ausbreitung der Seuche unter den Versuchstieren, die sonst innerhalb kurzer Zeit in großen Mengen der Seuche zum Opfer fallen können. Erkrankte oder seuchenverdächtige Tiere sind möglichst zu isolieren und gesondert zu verpflegen, da die Uebertragung der Seuche wahrscheinlich durch Kontaktinfektion zustande kommt. In Frage kämen dann weiter noch Schutzimpfungen mit sicher abgetöteten Reinkulturen, über deren Erfolg aber nach den von uns gemachten Erfahrungen im Gegensatz zu den Ergebnissen Saisawas berechtigte Zweifel bestehen dürften."

Das Krankheitsbild der haemorrhagischen Septicaemie ist im wesentlichen folgendes. Sowohl an der Injektionsstelle wie in anderen Körpergegenden treten entzündliche Oedeme auf sowie Bakteriaemie mit Blutungen. Intravenöse, subkutane und intraperitoneale Injektionen rufen bei Mäusen und Kaninchen schnell das typische Krankheitsbild hervor. Im einzelnen sind die verschiedensten Tiere für die einzelnen Erreger mehr oder weniger disponiert. Eine ungemein hohe Empfindlichkeit des Lungengewebes wiesen Lange, Freund und Nebrida nach, selbst die serösen Häute einschl. der Synovialhäute der Gelenke zeigen eine besondere Affinität den Erregern gegenüber bei der künstlichen und natürlichen Infektion. Die Wirkung der Infektion hängt ab von der Virulenz der Bakterien und der Resistenz bzw. Empfindlichkeit der Tiere. Künstliche Ansteckung bringt gewöhnlich innerhalb 24 Stunden die Tiere ad exitum, wobei zu berücksichtigen ist, daß bereits Verdünnungen bis zu 1 : 10 000 000 einer Normalöse die Wirkung in allerdings etwas längerer Zeit herbeiführen. Voges, Preisz und Schönwerth neigen zu der Annahme, daß besonders empfängliche Tiere durch eine einzige Bakterienzelle an Septicaemie eingehen, was sie mit dem völligen Fehlen einer Phagozytose gegenüber den ovoiden Erregern zu erklären suchen.

Bei mittlerem Verlauf der Krankheit treten Blutungen auf, plötzliches Ansteigen und Absinken der Körpertemperatur, wie Voges darlegte, und endlich entzündliche und nekrotische Prozesse.

Im Gegensatz hierzu bilden sich bei längerem Verlauf kleine nekrotische Herde, besonders in der Leber bei Hühnercholera, die zu größeren zusammenfließen.

Ueber die Krankheitsentstehung und den Verlauf der Seuche zeigen die älteren Angaben die Auffassung der Forscher, daß die Keime frei in der Natur virulent vorhanden sein könnten, eine Ansicht, die von Hueppe bestätigt werden konnte. Später fanden einige Forscher ovoide bipolare Bakterien auf und in den Luft- und Verdauungswegen gesunder Menschen und Tiere. Eintrittspforte wird immer der Darm-

kanal sein. Umsomehr ist es zu verwundern, daß im Versuch eine Infektion durch Fütterung nicht stattfindet. Die Seuchenentstehung selbst beruht bei den einzelnen Tierarten auf den verschiedensten Faktoren, größtenteils aber auf Darmentleerungen kranker Tiere. Schwächliche Tiere sind die ersten Opfer der Seuche. Der kräftige, widerstandsfähigere Organismus wird nicht so leicht erliegen, dazu kommt, daß die Virulenz der Bakterien im Freien allmählich abnimmt, 2 Gründe, die das Aufhören einer Seuche verständlich erscheinen lassen. Es scheint da ein Zyklus vorhanden zu sein, daß harmlose Saprophyten unter gewissen Bedingungen virulent werden, bis sie bei Erfüllung ihrer Aufgabe durch Passage und Natureinflüsse die Virulenz wieder verlieren.

Die Versuche zur Immunisierung gegen die Erreger der haemorrhagischen Septicaemie beginnen bereits bei Pasteur, der zeigte, daß Hühner gegen Geflügelcholerabazillen widerstandsfähig wurden, sofern sie zuvor mit abgeschwächten Kulturen desselben Erregers behandelt waren. Die Arbeiten über die in dieses Gebiet gehörenden Bakterien häuften sich und legten die Schwierigkeiten einer Schutzstoffgewinnung dar. Außerordentlich umfangreiche und exakte Versuche stellte Voges an. Er fand allerdings eine gewisse Widerstandsfähigkeit, deutete diese aber dahin und stellte unter Beweis, daß der Organismus erhöhte Resistenz zeige, lediglich eine Reaktion auf die Seruminjektion, daß also eine kurz dauernde Immunität vorgetäuscht wurde. Die Quintessenz seiner Arbeiten lehnt eine mögliche aktive oder passive Immunisierung ab. Busson teilt in einer neueren Untersuchung den Standpunkt von Voges und lehnt die Möglichkeit einer Immunisierung ab.

Ein bisher unbekannter Bazillus, der in die Gruppe der haemorrhagischen Septicaemie-Erreger einzureihen ist, wurde neuerdings von Heymann und Kyriasides beschrieben. Es setzte auf ungeklärte Weise unter dem Meerschweinchenbestande des Berliner Hygienischen Institutes eine Erkrankung ein, der bald zahlreiche Tiere erlagen. Sträuben der Haare, Freßunlust sowie ödematöse Schwellung hauptsächlich im Bereich der Hinterbeine waren die Symptome der Krankheit. Die Sektion ergab eine teigige ödematöse Geschwulst an den Bauchdecken, die teilweise auch auf die Hinterbeine und die Brust sowie die Muskulatur überging. Geschwollene Drüsen, eitrig seröses Exsudat der Bauchhöhle, Milztumor, starke Leberschwellung, oft durchsetzt von Metastasen, Vergrößerung der Nebenniere und Hyperaemie waren ebenfalls zu finden.

Sie wiesen ein gram negatives, bipolar färbbares, geißel- und sporenloses Bakterium nach. Die morphologischen und kulturellen Eigenschaften sind in Tabelle I, S. 8, aufgeführt. Vergleichend zogen sie

den Bazillus bipolaris septicus, d. h. also die von Hutyra aufgestellten Eigenschaften des Septicaemieerregers heran.

Meine Versuche mit einem Stamm dieses Bazillus ergaben nun folgende Resultate. Es ist ein gramnegatives ovoides Stäbchen von verschiedener Größe, das keine Bewegung zeigt. Polkörperchen waren mit der Neisser- und Methylenblaufärbung deutlich nachzuweisen, desgl. Kapselbildung, während Geißeln und Sporen auch von mir nicht beobachtet wurden.

Es ist auf allen Nährböden mit Ausnahme von Gelatinestich und Agar ein charakteristisches üppiges Wachstum festzustellen, das auf der Endoplatte wohl besonders üppig ist.

Auf der Blutplatte sowohl wie auf der Kochblutplatte wächst er in großen, schleimigen, grauen Kolonien, ohne Hämolyse hervorzurufen. Die einzelnen Kolonien sind vollkommen rund und glattrandig.

Das schleimige Wachstum findet sich auch auf der Endoplatte, allerdings rote Kolonien mit einem eigenartigen Metallglanz. Die Platte ist stark gerötet. Nach 3—5 Tagen nehmen die zusammenhängenden Kolonien einen violetten Ton an. Die Einzelkolonie im Dreiösenausstrich ist im Anfang weiß-grau mit einem schwach roten Zentrum, kokardenartig. An dieser Stelle ist die Platte noch nicht rot gefärbt. Nach 4 Tagen tritt eine Veränderung ein, derart, daß die Peripherie der Kolonie in ein schwaches Rot-Violett übergeht, während die Mitte einen goldenen Schein erhält, der später etwas grünlich schillert. Dazu findet sich eine eben angedeutete radiäre Streifung. Die Kolonien sind gleich üppig und erreichen die Größe einer Linse.

Auf der Farbplatte ist das Wachsen grauer, schleimiger Kolonien zu sehen. Auf Ascites gedeihen die Bazillen in großen, gelblichen Kolonien. Die Kolonien sind besonders auf Blut-, Kochblut- und Agarplatten erheblich fadenziehend.

In Bouillon bildet sich eine diffuse Trübung ohne Häutchenbildung, nach 2—3 Tagen auch ein leichter schleierartiger Bodensatz, der sich beim Schütteln auflöst. Indol bildet der Bazillus nicht.

Lakmusmolke wird nicht gerötet und nicht getrübt, desgl. Barsiekow (Barsiekow X = 1 % Nitrose, ½ % NaCl, 1 % Milchzucker, 3,3 % Lakmuslösung ad 100).

Entgegen den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist die Gasbildung aus Traubenzucker sehr stark positiv. Agarteilchen wurden beispielsweise bis an den Wattebausch geschleudert.

Zitrat wurde nicht verändert, während Rhamnose schwach aufgehellt wurde. (Zitrat und Rhamnose sind Typhusnährböden nach Pesch. Agar 30 g, NaCl 0,02 g, Eisensulfat = Spuren, K_2HPO_4 = 1 g, NH_4Cl = 1,63 g, auf 1000 H_2O. **Zitrat:** auf 500 ccm 250 ccm Bromthymolblau (einer 0,4%igen wässerigen Lösung) 3 g Natrium

Tabelle II.

Untersucht auf:	Bacillus der Malig. Meerschw.-Phlegmasie:
Form	kurzes Stäbchen
Gramfärbung	negativ
Polfärbung	positiv
Kapselbildung	positiv
Bewegung	unbeweglich
Sporenbildung	negativ
Blutagar	grau, schleimig
Kochblutagar	grau, schleimig
Endoagar	rot
Aszites	gelblich grau
Farbplatte	grau
Hämolyse	negativ
Bouillon	trüb, leichter Bodensatz, keine Häutchenbildung
Indol	negativ
Lakmusmolke	rot, nicht getrübt
Barsiekow	rot, nicht getrübt
Neutral rot	Gasbildung
Zitrat	unverändert
Rhamnose	gelblich aufgehellt
Anaerobe Züchtung	schwaches Wachstum
Gelatinestich	farblos, tautropfenähnlich
Milchgerinnung	keine Gerinnung
Dextrose	rot
Lävulose	rot
Saccharose	rot
Mannit	rot
Lactose	rot
Glyzerin	rot

Zitrat, PH = 6,8. **Rhamnose:** auf 500 ccm 250 ccm Bromthymolblau 5 g Rhamnose, PH = 7,5.) Im folgenden werde ich der Einfachheit halber beide Nährböden mit Zitrat und Rhamnose bezeichnen.

Die anaerobe Züchtung führte ich durch sowohl im luftleeren Raum als auch mit Prodigiosus (F o r t n e r) und zeigte ein verhältnismäßig gutes Wachstum in beiden Fällen. Diese Ergebnisse erschienen mir sehr zweifelhaft, weshalb ich die anaerobe Züchtung wiederholte mit Pyrogallol und Kalilauge. Hierbei zeigte sich ein bedeutend geringeres Wachstum als in den ersten beiden Versuchen.

Im Gelatinestich wuchsen kleine, tautropfenähnliche, farblose Kolonien, die die Gelatine nicht verflüssigten. Milch wird nicht koaguliert, selbst nicht nach 5 Tagen.

Dextrose, Lävulose, Saccharose, Mannit, Lactose und Glyzerin werden sämtlich von dem Bakterium gesäuert. Die Untersuchungsergeb-

nisse seien zur besseren Uebersicht in Tabelle II (Seite 16) zusammengestellt, wobei nur das wesentlichste erfaßt werden soll.

Von Wichtigkeit schien mir weiter zu sein, das pathogene Verhalten des Bazillus festzustellen und die vorliegenden Ergebnisse zu erweitern. Nach Angabe von Heymann und Kyriasides ist eine Bakterienaufschwemmung in der Verdünnung 1 : 10 000 für Meerschweinchen und 1 : 100 000 für Mäuse noch so wirksam, daß die Tiere schon innerhalb einiger Tage an den Erscheinungen einer Septicaemie eingehen. Auf Grund dieser Angaben begann ich meine Versuche mit der kleinsten eben noch wirksamen Dosis.

In 10 ccm einer sterilen NaCl-Lösung wurde eine Normalöse einer 24stündigen Schrägagarkultur verrieben und durch Verdünnung wurden die erforderlichen Dosen hergestellt. Da der Bazillus sehr fadenziehend ist und sich außerordentlich schwer verreiben läßt, filtrierte ich die Verdünnung von 0,1 einer Normalöse, bevor ich die weiteren Verdünnungen herstellte, um eine wirklich gleichmäßige Verdünnung zu bekommen.

Die Tiere zeigten sich nach der Injektion und an den folgenden Tagen ebenso lebensfrisch wie zuvor. Irgendwelche Anhaltspunkte einer Erkrankung waren nicht zu erkennen.

Tabelle III.

Tierart	Nr.	Verdünnung	Art der Inj.	Ergebnis
Meerschweinchen	1	0,001	i. p.	lebt
„	2	0,001	s. c.	„
„	3	0,0001	i. p.	„
„	4	0,0001	s. c.	„
Maus	5	0,000001	s. c.	„
„	6	0,00001	s. c.	„
„	7	0,0001	s. c.	„

Der rein negative Verlauf dieses Versuches legte mir die Frage nahe, ob dem Erreger überhaupt noch eine Virulenz eigen sei. Ich wählte zu dem folgenden Versuch bedeutend geringere Verdünnungen von 0,1 bis 0,001 einer Normalöse, die nach vorliegenden Angaben Meerschweinchen innerhalb 30 Stunden töten mußten.

Für diesen Versuch benutzte ich dieselben Tiere wie sie in Tabelle III angegeben sind. Durch die erstmalige Injektion scheint bei den Meerschweinchen eine Resistenzerhöhung eingetreten zu sein, die nach kurzer Zeit abklang und nicht als irgend eine Art Immunität zu werten ist.

Tabelle IV.

Tierart	Nr.	Verdünnung	Inj.	Ergebnis	Zücht.	Bemerk.
Meerschw.	1	0,1	i. p.	tot n. 5 Tg.	+	
„	2	0,1	s. c.	tot n. 3 Tg.	+	
„	3	0,01	i. p.	tot n. 6 Tg.	+	
„	4	0,01	s. c.	lebt	—	tot n. 4 Woch.
Maus	5	0,001	s. c.	tot n. 40 Std.	+	
„	6	0,01	s. c.	tot n. 30 Std.	+	
„	7	0,1	s. c.	tot n. 15 Std.	+	

Die Beschreibung von Nr. 4 folgt unten.

Diese Ueberlegung kann wohl das verhältnismäßig späte Eintreffen dieses Ergebnisses bei Nr. 1 und 3 erklären. Auch in den späteren Versuchen stellte sich heraus, daß der Erreger für Mäuse relativ virulenter ist als für Meerschweinchen. Die Tiere waren anfangs nach der Injektion sehr munter, was allerdings besonders bei den Meerschweinchen von Tag zu Tag abnahm, bis sie in einer Ecke zusammengekauert eingingen.

Der Sektionsbefund legte typische Veränderungen dar. An der Injektionsstelle hatte sich ein mehr oder weniger großer, flacher Abszeß gebildet, der in der größten Ausdehnung 4×2½ cm erreichte. Neben einer Hyperaemie und Aufblähung des Darmes bestand eine starke Peritonitis. Eine Vergrößerung der Milz war bei fast allen Tieren vorhanden; bei verschiedenen Tieren besonders stark. Die Nebenniere dagegen war immer stark vergrößert und hyperaemisch. Die Reinkultur des eingespritzten Bazillus gelang in allen Fällen (mit Ausnahme von Nr. 4) sowohl aus dem Abscеß als auch aus dem Bauchhöhlenexsudat und dem Herzblut.

Ein besonderes Wort sei gesagt über Tier Nr. 4, das die Injektion überstand und nach 4 Wochen unter Erscheinungen einging, die ich im folgenden schildern möchte. Auf der Brust hatte sich ein walnußgroßer Tumor gebildet, der bis in beide Achselhöhlen sich ausdehnte, jedoch nicht auf das Abdomen überging. Das Bauchfell war entzündet, Milz und Nebenniere vergrößert. Der eingespritzte Bazillus ließ sich trotz wiederholter sorgfältiger Züchtung nicht nachweisen.

Sodann beschäftigte mich die Frage einer Virulenzsteigerung nach einer bzw. mehrmaliger Tierpassage. Hierzu benutzte ich den nach einmaliger Tierpassage rein gezüchteten Stamm und wählte die gleichen Verdünnungen wie beim letzten Versuch (siehe Tabelle V).

Es liegt deutlich auf der Hand, daß durch die erste Tierpassage eine deutliche Virulenzsteigerung eingetreten ist. Aber auch hier wie

in allen Versuchen tritt die Tatsache hervor, daß bedeutend kleinere Mengen des Bazillus genügen, um eine Maus zu töten. Die Sektion bot das gleiche Blid wie vorher, mit teilweise geringen Schwankungen

Tabelle V.

Tierart	Nr.	Verdünnung	Inj.	Ergebnis	Zücht.	Bemerk.
Meerschw.	8	0,1	s. c.	tot n. 15 Std.	+	
„	9	0,1	i. p.		—	nach 48 Std. Herzpunkt.
„	10	0,01	s. c.	tot n. 3½ Tg.	+	
„	11	0,01	i. p.	tot n. 2½ Tg.	+	
Maus	12	0,1	s. c.	tot n. 6 Std.	+	
„	13	0,01	s. c.	tot n. 25 Std.	+	
„	14	0,001	s. c.	tot n. 30 Std.	+	

in den Organveränderungen. Auch hier gelang die Reinzüchtung bei allen Tieren.

Bei den Züchtungsversuchen nach den einzelnen Tierpassagen war mir aufgefallen, daß der eingespritzte Keim im Absceß, im Bauchhöhlenexsudat und im Herzblut nachzuweisen war. Das Tier Nr. 9 wurde nun 48 Stunden nach der Injektion punktiert. 10 ccm Blut wurden entnommen, und eine Platte gegossen. Nach 48stündiger Bebrütung war jedoch ein Wachstum des Erregers nicht festzustellen.

In einem weiteren Versuch nahm ich größere Verdünnungen bis zu 1 : 10 000 000 einer Normalöse. Benutzt wurde ein Stamm, der aus der II. Tierpassage gezüchtet war.

Tabelle VI.

Tierart	Nr.	Verdünnung	Inj.	Ergebnis	Zücht.	Bemerk.
Meerschw.	15	0,001	s. c.	tot n. 1½ Tg.	+	
„	16	0,0001	s. c.	tot n. 1½ Tg.	+	
„	17	0,00001	s. c.	lebt		
„	18	0,000001	s. c.	„		
Maus	19	0,0001	s. c.	tot n. 20 Std.	+	
„	20	0,00001	s. c.	tot n. 5 Tg.	+	sehr kräftige
„	21	0,000001	s. c.	tot n. 5 Tg.	+	Tiere
„	22	0,0000001	s. c.	tot n. 40 Std.	+	

Das Sektionsergebnis entsprach vollkommen den oben geschilderten Ergebnissen. Die Reinzüchtung wurde ohne Schwierigkeit durchgeführt.

Der Bazillus hatte inzwischen seine Virulenz derart gesteigert, daß eine Verdünnung von 1 : 10 000 000 Normalöse eine Maus innerhalb 2 Tagen tötete. Im folgenden stellte es sich heraus, daß der Stamm in einer Verdünnung von 1 : 10 000 Meerschweinchen nicht mehr zu töten vermochte. Als Kontrolle des letzten Versuches spritzte ich je eine Maus mit der Verdünnung von 1 : 100 000 und 1 : 1 000 000.

Die Virulenzsteigerung, die durch die ersten Versuche nachgewiesen werden konnte, macht sich laut nachstehender Tabelle nur geltend für Verdünnungen bis zu 1 : 1000 einer Normalöse, während solche von 1 : 10 000 für Meerschweinchen ungefährlich sind. Beim Tier

Tabelle VII.

Tierart	Nr.	Verdünnung	Inj.	Ergebnis	Zücht.
Meerschw.	23	0,0001	s. c.	lebt	
Meerschw.	24	0,00001	s. c.	„	
Meerschw.	25	0,000001	s. c.	tot n. 14 Tg.	—
Maus	26	0,000001	s. c.	tot n. 8 Tg.	—
Maus	27	0,0000001	s. c.	lebt	

Nr. 25 und 26 ergab die Sektion absolut keine Organveränderung. So blieb eine Züchtung auch erfolglos. Während beim Versuch, den Tabelle VI darstellt, Mäuse mit der Verdünnung 1 : 100 000 und 1 : 10 000 000 getötet wurden und der Erreger nachzuweisen war, gingen die Mäuse mit denselben Verdünnungen beim letzten Versuch nicht ein, was vielleicht auf eine Minderung der Virulenz zurückzuführen ist.

In bezug auf Indol-, Gasbildung, das Verhalten gegenüber Zitrat, Lakmus und Rhamnose ergaben sich nur minimale Schwankungen nach den Tierpassagen. Die Tabelle VII zeigt den Erreger nach den einzelnen Tierpassagen, abgesehen von schwachen Mutationen, völlig identisch mit den Eigenschaften der Originalkultur, besonders in der Gasbildung und dem Fehlen der Indolreaktion.

Tabelle VIII.

Stamm	Bouillon	Indol	Lakmus	Barsiekow	Gasb.	Zitrat	Rhamnose
Orig.-St.	trüb	—	rot	gerötet	+	unverändert	gelblich
I. Tp.	trüb	—	rot	stark rot	+	unverändert	gelb
II. Tp.	trüb	—	rot	rot	+	unverändert	gelblich
III. Tp.	trüb	—	rot	rot	+	unverändert	gelblich

Das eigenartige Verhalten des Bazillus nach der Tierpassage gegenüber der Gramfärbung möchte ich an dieser Stelle besonders erwähnen. Es zeigte sich nämlich bei allen Färbungen nach Gram, die aufs sorgfältigste ausgeführt und dauernd wiederholt wurden, daß die gramfreien Stäbchen das Gentianaviolett fester an sich ketteten. Es wäre denkbar, daß die Bakterien durch die Tierpassage zwar nicht ihre positive bzw. negative Einstellung zur Gramfärbung ändern könnten, aber doch etwas resistenter würden gegen die Entfärbung mit Alkohol, daß der Bakterienleib die Fähigkeit gewinnt, das Gentianaviolett fester an sich zu ketten, sodaß eine längere Entfärbung mit Alkohol nötig wäre als gewöhnlich.

Anschließend unternahm ich eine Klärung der Frage, ob die intestinale Form der Infektion möglich sei. Zur Fütterung wurde eine Bakterienaufschwemmung in Aqua destillata hergestellt, und zwar $^1/_{10}$ einer Normalöse. Von dieser Lösung wurden 5 bzw. 2 ccm auf Weißbrot den Tieren als Futter gegeben.

Tabelle IX.

Tierart	Nr.	Menge	% Lösung	Substanz	Ergebnis
Maus	28	5 ccm	0,1	Weißbrot	lebt
Maus	29	2 ccm	0,1	Weißbrot	tot n. $3^1/_2$ Tagen

Die Ergebnisse dieses Versuches waren negativ. Das Tier Nr. 29 ging zwar nach 3½ Tagen ein, es fanden sich jedoch keine Veränderungen und ebensowenig konnte der eingespritzte Erreger nachgewiesen werden. Bei Durchsicht der Literatur läßt sich immer wieder feststellen, daß die intestinale Form der Infektion im Tierversuch mißlingt, während doch in der Natur die meisten Epidemien vom Darmkanal ihren Ausgang nehmen.

In der Arbeit von Heymann und Kyriasides fand ich die Angabe, daß das keimfreie Filtrat einer 24stündigen Kultur ein Toxin enthalte, das Meerschweinchen innerhalb weniger Tage töten würde.

Auch diese Angabe unterzog ich einer Kontrolle. Ich stellte ein Filtrat her und überzeugte mich durch eine Beimpfung zweier Platten von dessen Keimfreiheit.

Beide Meerschweinchen, die je mit 1 ccm dieses Filtrates gespritzt wurden, zeigten keinerlei Veränderungen. So ließen sich keine Anhaltspunkte finden, die auf ein von den Bakterien abgesondertes Toxin hinwiesen.

Tabelle X.

Tierart	Nr.	Menge	Injektion	Ergebnis	Kontrolle
Meerschw.	30	1 ccm	s. c.	lebt	kein Wachst.
Meerschw.	31	1 ccm	i. p.	lebt	auf Platten

Für die Agglutination benutzte ich ein Kaninchen, das mit aufsteigenden Dosen gespritzt wurde, beginnend mit einer Verdünnung von 1 : 10 000 000 bis zu einer Normalöse im Zeitabstand von je 4 Tagen. Das Tier wurde intravenös gespritzt. Einige Tage nach der letzten Behandlung wurde dem Tier Blut entnommen. Von dem gewonnenen Serum wurden Verdünnungen hergestellt von 1 : 100 bis zu 1 : 3200 und 4 Tropfen einer Schrägagarkultur-Aufschwemmung hinzugesetzt. Eine Agglutination trat nicht ein. Sie blieb ebenfalls aus bei einem Versuch mit einer Serumverdünnung von 1 : 1 bis 1 : 128. Der Bazillus agglutiniert mit dem isohomologen Serum also nicht.

Bei diesem Versuch zeigte es sich auch, daß der Erreger keine Pathogenität für Kaninchen besitzt.

Da es sich in dem oben behandelten Bazillus um einen bisher unbekannten Septicaemie-Erreger handelt, zog ich bei der Nachprüfung einige Bakterien dieser Gruppe zu Vergleichszwecken heran, und zwar:

1. Bazillus cuniculicida (A u j e s k i),
2. Bazillus septicaemiae haemorrhagicae (Z e i s s),
3. Bazillus lepisepticum (H y d a R. D. 3, L a n d s t e i n e r New York), die mir freundlicherweise vom K r á l schen Museum in Wien überlassen wurden.

1. Der Bazillus cuniculicida

ist ein gramnegatives kokkenähnliches Stäbchen, das beweglich ist und eine Geißel trägt. Polkörperchen waren nicht nachzuweisen. Bei der verlängerten Fuchsinfärbung waren helle Höfe um dem Bakterium zu erkennen.

Auf der Blutplatte wächst er in kleinen dunkelgrauen, nicht fadenziehenden Kolonien von nicht ganz Stecknadelkopfgröße.

Auf Endoagar wachsen kleine, rund bis ovale, leicht gewölbte Kolonien. Einzelne größere und zusammengewachsene kleine Kolonien röteten sich in der Mitte deutlich. Die Platte wird leicht gerötet.

Auf Ascites sind die Kolonien farblos und nicht rund, dagegen wachsen kleine, runde, farblose Kolonien auf der Farbplatte. Die Kochblutplatte zeigt ebenfalls kleine, sehr schwach grau gefärbte Kolonien.

Bouillon wird bei leichtem Bodensatz getrübt. Die Indolprobe ist positiv. Lakmusmolke wird gerötet, dagegen Barsiekow nur schwach.

Gasbildung ist nicht vorhanden, selbst nicht nach 6 Tagen. Zitrat und Rhamnose werden nicht verändert.

Bei der anaeroben Züchtung mit Pyrogallol und Kalilauge findet kein Wachstum statt. Im Gelatinestich sind kleine tautropfenähnliche Kolonien zu sehen.

Milch wird nach 5 Tagen nicht geronnen. Dextrose und Lävulose werden gesäuert, Saccharose, Mannit, Lactose und Glyzerin dagegen nicht. Die von Bousson beobachtete Gasbildung konnte ich nicht feststellen.

Eine Virulenz für Meerschweinchen und Mäuse ist nicht vorhanden, trotzdem ich Verdünnungen von $^1/_{10}$ einer Normalöse benutzte.

2. Der Bazillus septicaemiae haemorrhagicae

wurde von Zeiss zuerst beschrieben, nachdem er ihn aus einem tuberkuloseähnlichen Absceß beim Kaninchen gezüchtet hatte. Von Bousson wurden die morphologischen Eigenschaften weiter ergründet.

Tabelle XI.

a) Bac. cuniculicida

Tierart	Nr.	Verdünnung	Injektion	Ergebnis
Maus	32	0,1	s. c.	lebt
Maus	33	0,01	s. c.	„
Maus	34	0,001	s. c.	„
Meerschweinchen	35	0,1	s. c.	„
Meerschweinchen	36	0,1	i. p.	„

b) Bac. septicaemiae haemorrhagicae

Tierart	Nr.	Verdünnung	Injektion	Ergebnis
Maus	37	0,1	s. c.	lebt
Maus	38	0,01	s. c.	„
Maus	39	0,001	s. c.	tot n. 3 Wochen
Meerschweinchen	40	0,1	s. c.	lebt
Meerschweinchen	41	0,1	i. p.	„

c) Bac. lepisepticum

Tierart	Nr.	Verdünnung	Injektion	Ergebnis
Maus	42	0,1	s. c.	lebt
Maus	43	0,01	s. c.	„
Maus	44	0,001	s. c.	„
Meerschweinchen	45	0,1	s. c.	„
Meerschweinchen	46	0,1	i. p.	„

Zeiss beschreibt den Erreger als ein molekularbewegliches gramnegatives Stäbchen, das keine Geißeln besitzt und auch keine Sporen bildet. Wachstum ist auf allen Platten vorhanden. Er bildet Indol. Es fehlt jedoch jede Pathogenität für Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Kanarienvögel, was der Autor mit der Annahme zu erklären glaubt, daß der Keim durch den langen Aufenthalt im Abseß seine Virulenz verloren, dagegen die Wachstumsfähigkeit beibehalten habe.

Meine Untersuchungen ergaben ein kleines, gramnegatives Stäbchen von verschiedener Größe, ohne Eigenbewegung. Polkörperchen waren mit der Neisser- und Methylenblaufärbung deutlich nachzuweisen.

Auf Blut- und Kochblutplatte wachsen kleine stecknadelkopfgroße graue Kolonien, die keine Haemolyse hervorrufen. Auf Endo wachsen kleine Kolonien, von denen die größeren eine rötlich-violette Färbung in der Mitte aufweisen, während der Rand farblos bleibt. Die Kolonie ist leicht gekörnt, die Platte nicht gerötet. Abgesehen von der rötlich-violetten Tönung findet sich auf der Ascites- und Farbplatte das gleiche Wachstum.

Bouillon wird bei vorhandenem Bodensatz getrübt. Die Indolprobe ist gleich am ersten Tage positiv; nach Zeiss tritt sie erst am 6. Tage auf.

Lakmusmolke wird gerötet, Barsiekow jedoch nur schwach. Im Neutralrot ist keine Gasbildung vorhanden. Zitrat weist eine blaue Kuppe auf, während Rhamnose nur leicht gelblich-grün aufgehellt wird. Anaerob gezüchtet mit Pyrogallol und Kalilauge findet kein Wachstum statt.

Im Gelatinestich sind tautropfenähnliche, kleine Kolonien zu erkennen. Milch wird auch nach 5 Tagen nicht koaguliert. Lävulose wird stark gesäuert, dagegen Dextrose, Mannit und Lactose nur schwach, Saccharose und Glyzerin überhaupt nicht.

Pathogen ist der Bazillus weder für Mäuse noch für Meerschweinchen.

3. Der Bazillus lepisepticum

ist ein grampositives, großes Stäbchen, das sehr beweglich ist und keine Kapsel bildet. Geißel und Polkörperchen sind nicht vorhanden. Im Präparat liegen die Bakterien in Kettenform und einzeln.

Er wächst auf Blutplatte in Form kleiner erhabener, stecknadelkopfgroßer, farbloser Kolonien, die keine Haemolyse hervorrufen; ebenso auf der Kochblutplatte. Auf der Farb- und Endoplatte wächst der Bazillus nicht. Die Kolonien auf Ascites sind unregelmäßig rund, leicht grau gefärbt und gekörnt, deren Zentrum im Vergleich zur Peripherie etwas dunkler ist.

Bouillon wird nur leicht getrübt, auch ist er kein Indolbildner. Gegen Lakmusmolke, Barsiekow, Neutralrot, Zitrat und Rhamnose ist er vollständig indifferent, was sich auch nach mehreren Tagen nicht ändert.

Die anaerobe Züchtung mit Pyrogallol und Kalilauge ist negativ. Im Gelatinestich wachsen kleine, punktförmige Kolonien. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht, Lävulose wird schwach gesäuert, Dextrose Saccharose, Mannit, Laktose und Glyzerin dagegen nicht.

Für Mäuse und Meerschweinchen ist der Bazillus nicht pathogen.

Die Angaben in der Literatur über diesen Keim sind schwer zugänglich, abgesehen von einigen kleinen Referaten. Selbst bei Busson und Plassaj, die beide sehr viele Stämme der haemorrhagischen Septicaemie untersucht haben, finden sich keinerlei Mitteilungen, was umsomehr wunder nimmt, als Webster von verschiedenen Typen spricht. So soll z. B. der für Mäuse und Kaninchen hochgradig virulente Typ D bei Züchtung in Fleichextrakt in den Typ G übergehen, der nur schwach virulent ist.

Bei Vergleich der untersuchten Arten ergibt sich, daß der von Heymann und Kyriasides beschriebene Bazillus bipolaris der malignen Meerschweinchenphlegmasie mit den zum Vergleich herangezogenen Stämmen wie auch mit den in der Literatur beschriebenen Arten nicht identisch ist und in der Literatur bisher keine Erwähnung findet.

Da die reinen Symptome einer haemorrhagischen Septicaemie meistens mit Oedembildung und eiternden Prozessen einhergehen, wie es auch bei dem von Heymann beschriebenen Erreger der Fall ist, so könnte auch dieser Bazillus in die Gruppe der haemorrhagischen Septicaemie eingereiht werden, trotzdem er kein Indol bildet und Traubenzucker unter heftiger Gasbildung säuert, 2 Momente, die Hutyra für den Ausschluß des Erregers aus dieser Gruppe schon genügen würden.

Soll aber die Einteilung von Plassaj und Přibram zu Recht bestehen, so würde ich den Bazillus der malignen Meerschweinchenphlegmasie dem Typ b eingliedern, da er sich vom Typ a, der zwar unbeweglich und geißellos ist, immerhin durch die enorm starke Gasbildung unterscheidet. Beim Typ c sind Geißeln vorhanden, vor allen Dingen aber Beweglichkeit, Indolbildung und Milchkoagulation. Der Bazillus gehört also zu den Uebergangsformen von Typ a und c (vgl. Seite 7).

Der Name wäre wohl aus Einfachheitsgründen: „Bacillus septicus“ unter Voransetzung des Namens der Tiergattung, für die er pathogen ist, zu benennen.

Tabelle XII.

Untersucht auf:	Heymann Bacillus	Bac. cuniculicida Aujeski	Bac. septic. haemorrhag. Zeiß	Bac. lepisepticum (Hyda R D 3) Landsteiner New York
Form	Stäbchen	Stäbchen	Stäbchen	Stäbchen
Gramfärbung	—	—	—	+
Polfärbung	+	—	+	—
Kapselbildung	+	+	—	—
Geißel	0	1	0	0
Bewegung	unbeweglich	beweglich	unbeweglich	beweglich
Sporen	—	—	—	—
Blutplatte	grau, schleimig	grau	grau	farblos
Kochblut	grau, schleimig	grau	grau	schwach grau
Endo	rot	Mitte d. Kol. ist rot	Mitte rot	wächst nicht
Ascites	gelblich	farblos	farblos	schwach grau
Farbplatte	grau	farblos	grau	wächst nicht
Hämolyse	—	—	—	—
Bouillon	trüb	trüb (Bodensatz)	trüb (Bodensatz)	schwach trüb
Indol	—	+	+	—
Lakmusmolke	rot	rot	rot	unverändert
Barsiekow	rot	schwach rot	schwach rot	„
Neutralrot Gasbild.	+++	—	—	—
Zitrat	unverändert	unverändert	blaue Kuppe	unverändert
Rhamnose	gelblich aufgehellt	unverändert	gelblich aufgehellt	„
Anaerob	schwach +	—	—	—
Gelatine	farblos	farblos	farblos	farblos
Milch	gerinnt nicht	gerinnt nicht	gerinnt nicht	gerinnt nicht
Dextrose	rot	rot	schwach rot	blau
Lävulose	rot	rot	rot	schwach rot
Saccharose	rot	blau	blau	blau
Mannit	rot	blau	schwach rot	„ „
Laktose	rot	blau	schwach rot	„ „
Glyzerin	rot	blau	blau	„ „

Nach dem pathologisch-anatomischen Befund der durch diesen Erreger bedingten Krankheit sowohl wie nach den morphologischen und kulturellen Eigenschaften ist der von Heymann und Kyriasides beschriebene Bazillus in die noch bestehende Gruppe der haemorrhagischen Septicaemie einzureihen.

Zusammenfassung.

Die Uneinigkeit in der Literatur auf dem Gebiete der verschiedensten Seuchen der Tierwelt ist auf conträre Bezeichnungen zurückzuführen, die von Hueppe und Lignières für dieselben Gruppen geprägt wurden. Dem Begriff der „haemorrhagischen Septicaemie" von Hueppe steht die Bezeichnung „Pasteurella" von Lignières gegenüber. Die Autoren bedienen sich bald der einen, bald der anderen Bezeichnung. Neuerdings finden sich in der Literatur Stimmen, die beide Benennungen angreifen und eine andere Fassung vertreten. So vertritt Hutyra die Bezeichnung „bipolaris septicus". Plassaj und Přibram suchen die Erreger der einzelnen Krankheitsformen nach der Bewegung und Begeißelung in Gruppen einzuteilen unter Anführung verwandtschaftlicher Beziehungen zur Coli- und Paratyphus B-Gruppe.

Das Krankheitsbild zeichnet sich aus durch Oedembildung, Peritonitis, Vergrößerung der Milz und Nebenniere und punktförmige Blutungen im Darm und der Trachea. Eine Immunisierung ist nicht möglich.

Der von Uhlenhuth und Jötten untersuchte, für Meerschweinchen pathogene Bazillus, ist mit dem Bazillus „Pseudotuberkulosis rodentium" identisch.

Einen bisher unbekannten Bazillus dieser Art beschrieben Heymann und Kyriasides, den sie aus einer epidemischen Erkrankung der Meerschweinchen im hygienischen Insitut der Universität Berlin züchteten.

Meine Versuche mit einem Stamm des vorgenannten Erregers ergaben die Tatsache, daß er in die Gruppe der haemorrhagischen Septicaemie einzureihen ist auf Grund seiner morphologischen und pathogenen Eigenschaften.

Der Bazillus ist für Mäuse und Meerschweinchen pathogen, für Kaninchen dagegen nicht. Die Virulenz ist für Mäuse außerordentlich stark und vermehrt sich durch die Tierpassage für beide Tierarten.

Durch Fütterung lassen sich die Krankheitserscheinungen nicht auslösen.

Das keimfreie Filtrat enthält kein Toxin. Der Bazillus bildet mit dem ischomologen Kaninchenserum keine Agglutination.

Die vergleichsweise untersuchten Bazillen, Bazillus cuniculicida, Bazillus septicaemiae haemorrhagicae und Bazillus lepisepticum erweisen sich sowohl in morphologischer wie kultureller Beziehung nicht identisch mit dem von Heymann beschriebenen Erreger.

Alle 3 Arten besitzen keine Virulenz für Mäuse und Meerschweinchen.

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Jötten für die Ueberlassung dieses Themas, sowie Herrn Dr. Reploh für die Unterstützung bei der Ausführung der Versuche meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Heymann und Kyriasides: Ein bisher nicht beschriebener, für Meerschweinchen pathogener Bazillus aus der Gruppe der haemorrhagischen Septicaemie-Erreger. Ztschr. f. Hyg., Bd. 114, S. 116—120.

Bollinger, O.: Eine neue Wild- und Rinderseuche. München 1878, I. A. Finsterlin.

Coze und Feltz: Recherches sur la prèsence des infusoires dans les maladies inf. Strasbourg 1875.

Kitt, Th.: Septicaemia haemorrhagica s. pluriformis. Handbuch der pathog. Mikroorganismen, herausgegeben von W. Kolle und A. von Wassermann. I. Aufl., Bd. 2, S. 559 (1903).

Pasteur, L.: De l'attènuation du virus du choléra des poules. c. R. Ac. Sci. 1880. Bd. 91, S. 673.

Schönwerth, A.: Ueber die Möglichkeit einer vom Brunnenwasser ausgehenden Hühnercholera-Epizootie. A. f. Hyg. 1925, Bd. 15, S 61.

Canewa, G.: Ueber Bakterien der haemorrhagischen Septicaemie usw. Zbl. f. Bakt. Orig. 1891, Bd. 9, S. 557.

Busson, B.: Die Erreger der haemorrhagischen Septicaemie. Zbl. f. Bakter. I. Orig. Bd. 86, S. 101 (1921).

Plassaj, S. und R. Přibram: Zur Systematik der Bakteria bipolaria. Zbl. f. Bakter. I. Orig. Bd. 87, S. 1 (1922).

Hutyra, F.: Septicaemia haemorrhagica, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben v. Kolle, Kraus, Uhlenhuth, II. Aufl., Bd. 6, Tl. 1, S. 483 (1929).

Hutyra, F.: Dasselbe, II. Aufl., Bd. 6, S. 64 (1913).

Voges, O.: Kritische Studien und experimentelle Untersuchungen über die Bakterien der haemorrhagischen Septicaemie und die durch sie bewirkten Krankheitsformen. Zeitschr. f. Hyg. 1896, Bd. 23, S. 149.